Aus der II. Medizinischen Klinik, Innere Abteilung der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm

Vergiftung durch Lösungsmittel der aromatischen Reihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Cebulla

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der II. Medizinischen Klinik, Innere Abteilung der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm

Vergiftung durch Lösungsmittel der aromatischen Reihe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Cebulla

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Dozent *Dr. Taeger*

Tag der mündlichen Prüfung:
18. April 1940

Vergiftungen durch Lösungsmittel der aromatischen Reihe.

Die aromatischen Lösungsmittel finden seit etwa 30 Jahren in der Industrie praktische Anwendung. Im Anfang war ihre Zahl allerdings beschränkt. Als diese Stoffe jedoch auch Eingang in die kleinsten Betriebe und sogar in die Haushaltungen gefunden haben, ist ihre Anzahl gewaltig gewachsen. Heute stellen sie eine Selbstverständlichkeit dar und sind von dort gar nicht mehr wegzudenken. Anfangs gebrauchte man diese Stoffe uneingeschränkt und ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen, da sie in mancher Hinsicht noch unerforscht waren. Es stellten sich deshalb zahlreiche Schädigungen der Gesundheit ein. Auf Grund dieser Erfahrungen ging man dann endlich zur gründlichen Untersuchung dieser Lösungsmittel über.

Chemisch werden diese Stoffe dadurch charakterisiert, daß sie sich von Benzol ableiten lassen, leicht flüssig sind und andere Substanzen, die nur schwer oder gar nicht flüssig sind, lösen, ohne sich selbst zu verändern.

In dieser Arbeit sollen folgende Lösungsmittel besprochen werden: Benzol, Toluol, Xylol, Mono- und Dichlorbenzol, Mono- und Dinitrobenzol, Nitrochlorbenzol, Trinitrotoluol, Anilin, Phenylen- und Toluylendiamin.

Vor allem sind es viele Gewerbszweige, die sich die vielseitige Verwendungsfähigkeit dieser Stoffe zunutze gemacht haben. So kennt ein jeder das Benzol als Wasch- und Putzmittel und Treibstoff. Zu Reinigungszwecken werden Mono- und Dichlorbenzole gebraucht, z. B. zur Entfernung von Flecken das „Puran“ (Mono-Chlorbenzol). Nicht weniger beliebt ist das P-Dichlorbenzol als Mottenvertilgungsmittel; es ist im „Melan“ und „Globol“ enthalten. Bewährte Streupulver zur Ungeziefer- und Insektenvertilgung sind die Nitrobenzolverbindungen „Eklatin“, „Flit“ und „Certan“.

Die Öl- und Fettextraktion aus Kokosnüssen, Knochen, Fischabfällen usw. und die Gewinnung des Koffein aus den Kaffeebohnen erfolgt hauptsächlich mit Hilfe von Benzol.

Die Gummiindustrie verwendet größte Mengen von Benzol, Toluol, Xylol, Mono-Chlorbenzol zur Herstellung gummierter Gewebe, von

Linoleum und Wachstüchern. Ebenfalls dienen ähnliche Stoffe in den Schuhfabriken zum Kleben der Versteifungen und Stoßkappen im Schuhzeug.

Größte Bedeutung kommt ihnen in der Lack- und Farbindustrie zu, in der sie hauptsächlich als Verdünnungsmittel dienen. Eine besondere Verwendung findet dabei das Toluol, weil es Haftfähigkeit und Glätte des Lackbezuges erhöht. Bei der Herstellung der illustrierten Blätter der Zeitungen wurde in den letzten Jahren die Wassertiefdruckfarbe, die noch technische Mängel zeigte, durch die Öltiefdruckfarbe ersetzt. Xylol und Toluol dienen hierbei als Zusatz für diese Farbe. In der Farbstoffindustrie sind die Nitrobenzole und das Anilin unentbehrlich, da sie die Ausgangsprodukte für neue Farben sind.

Phenylen- und Toluylendiamin finden beim Färben von Pelzen und Haaren Anwendung. Nitrobenzole und Nitrotoluole dienen zur Herstellung von Sprengstoffen.

Die Aufnahme der Lösungsmittel in den Körper kann auf verschiedene Arten erfolgen. Meistens vollzieht sie sich durch die Lungen; dort findet auch größtenteils die Ausscheidung statt. Die Resorption ist abhängig von der Löslichkeit im Blute und dem Unterschied der Konzentration in der von außen eingeatmeten Luft und im strömenden Blut. Wichtig ist dabei zu wissen, daß der Gehalt im Blut umso schneller steigt, je größer die Dampfspannung der Luft ist.

Dann können die Stoffe auch von der Haut aufgenommen und in den Kreislauf überführt werden, z. B. Nitrobenzol, Anilin und Chlorbenzol. Die Resorption ist allerdings gering.

Eine andere Möglichkeit für eine Giftaufnahme ist durch den Verdauungskanal gegeben. Sie beginnt teilweise schon auf den Lippen und der Zunge. Während die Magenschleimhaut nur mäßig resorbiert, wird die Hauptmenge der Gifte durch den Dünndarm und teilweise durch den Enddarm in den Organismus übergeführt.

Schließlich können die Lösungsmittel durch Injektion in den Körper gelangen. Diese Applikationsmethoden haben allerdings nur theoretische Bedeutung und finden im Tierexperiment Anwendung.

Die akute Benzolvergiftung

bewirkt, ähnlich wie alle Inhalationsnarkotika, einen rauschartigen Erregungszustand, der sich in gesteigertem Selbstvertrauen, ani-

mierter Stimmung, Euphorie und gerötetem Gesicht äußert. Zentrale Lähmung macht sich bald bemerkbar, indem die frühere Lebhaftigkeit von Mattigkeit und Neigung zu Schlaf abgelöst wird. Es kommt zu Lähmungen, Anästhesie, Bewußtlosigkeit und Muskelzuckungen, die sich bis zu tonisch-klonischen Krämpfen steigern. Die Pupillen sind erweitert und lichtstarr. Meistens stellt sich auch eine Verlangsamung der Atmung, ein Abfall von Temperatur und Blutdruck ein. Bei weiterer Benzoleinwirkung tritt der Tod im Krampf oder Koma durch Lähmung des Atemzentrums ein. Schon ein 2%iger Benzoldampfgehalt in der Luft kann innerhalb von fünf bis zehn Minuten zum Tode führen *(Leschke)*. Dabei zeigen die pathologisch-anatomischen Veränderungen am Gehirn keine charakteristischen Besonderheiten. Früher nahm man an, daß das Benzol eine besonders große Affinität zu den Lipoiden des Gehirns und Rückenmarks hat *(Joachimoglu)*, doch in neueren Untersuchungen konnte *Koppenhöfer* den relativ höchsten Milligrammprozentgehalt von Benzol im Blut (14 mg %) nachweisen, während sich im Gehirn nur 6,5 mg % und im Rückenmark 12,6 mg % fanden. (*Fühner-Wielands* Sammlung von Vergiftungsfällen 1936/B 66.)

Im Tierversuch wurde manchmal schon bei Beginn der Narkose mit Hilfe von elektrokardiographischen Untersuchungen ein Herztod durch Herzflimmern festgestellt. Im allgemeinen ist die Herztätigkeit trotz auftretender ventrikulärer Extrasystolen während der Vergiftung befriedigend. Diese Komplikationen werden auf eine erhöhte Adrenalinausschüttung bei besonderer Adrenalinempfindlichkeit des Herzens zurückgeführt *(Nahum* und *Hoff)*.

Weitere Todesfälle konnten im Versuch durch Bronchospasmus beobachtet werden. Hierbei ist das Benzol allerdings weniger wirksam als Toluol und Xylol. Nach der Beatmung mit diesen Lösungsmitteln wies die aus den Lungenvenen abströmende Flüssigkeit einen Histamingehalt bis zu 0,1 mg % auf *(Reschad Sami Garan* und *Bartosch)*, durch den die Lungenwirkung hervorgerufen wurde.

Wenn die Vergiftung nicht tödlich endet, tritt eine rasche Erholung ein, wobei häufig eine völlige Amnesie besteht. Als Nachkrankheiten sind Herz- und Kreislaufstörungen sowie entzündliche Veränderungen der Lungen bekannt.

Sektionsbefund: Die Haut ist rötlich verfärbt und oft mit Blasen versehen. Extremitäten und Rumpf weisen hellrote Totenflecke auf. Hirn und Hirnhäute haben außer winzigen Blutaustritten eine ödematöse Schwellung. Leichte Rötung der Schleimhäute der Luftwege, sowie Lungenödem. *Hetzer* beschreibt eine Gastritis mit Pylorusstenose *(Henke-Lubarsch)*. Alle Organe sind gestaut und mit flüssigem, dunkelrotem Blut gefüllt.

ist gekennzeichnet durch die hochgradige Blutungsbereitschaft der Haut und Schleimhäute von Mund, Nase und Magendarmkanal. *Santesson* erklärt sie mit einer starken Endothelverfettung der Blutgefäße und einer Schädigung der blutbildenden Organe. Bei Frauen können so starke Genitalblutungen auftreten, daß sie sich daran verbluten.

Das Krankheitsbild beginnt mit Schwäche, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerz und Brechreiz. Ein wichtiges und häufiges Symptom ist das Fieber, worauf besonders in der ausländischen Literatur hingewiesen wird. Einen typischen Krankheitsbefund beschreibt *W. Uthoff:*

Schwerkranker Benzolwäscher. Temperatur 38,7 axill., Pulsschläge 112/Min., Atemfrequenz 30, Somnolenz. Bläße der Haut und Schleimhäute. Das Zahnfleisch blutet bei leisester Berührung. Für das Bestehen einer Pneumonie kein Anhalt. Leber und Milz nicht vergrößert. Rumpel-Leede positiv. Haemoglobin 32 %, Leukocyten 1200, Erythrocyten 1,38 Mill. Färbeindex = 1,19; Differenzierung des weißen Blutbildes ergibt 2 % Eosinophile, 5 % Stabkernige, 10 % Segmentkernige, 81 % Lymphocyten, 2 % Mononukleäre. Starke Thrombopenie. Im Urin: Urobilin und Urobilinogen stark positiv. Im Sediment Bakterien und Leukocyten, Temperatur steigt auf 41,4. Fokale Infekte nicht zu finden. Am achten Krankheitstage Exitus letalis. Anatomische Diagnose: Panmyelopathische Anämie (Inaug.-Diss. 1936, Seite 12).

Objektive Anzeichen, die für die Frühdiagnose verwertbar sind, ergeben sich aus dem Blut. Typisch für die chronische Benzolvergiftung ist die Schädigung der weißen Blutkörperchen. Zunächst tritt eine rasch abklingende Leukocytose auf, die von einer mehr oder weniger starken Leukopenie gefolgt ist. Im strömenden Blut läßt sich eine Kernschädigung der Leukocyten nachweisen *(Heitzmann)*. Daneben fällt eine schlechte Färbbarkeit des Plasmas *(Woronow)* und basophile Granulierung *(Engelhardt)* auf. Pathologisch-anatomische Untersuchungen der blutbildenden Organe ergaben ein aplastisches Knochenmark, gekennzeichnet durch fortschreitende Schädigung, besonders der myeloischen Zelltypen. *Bruni* spricht von einer Atrophie des rötlich bis hellgelben, gelatinös geschwollenen Knochenmarks, in welchem sich zwischen Polyblasten, kleinen Rundzellen, Mononukleären, Megakaryocyten und Normoblasten die Erythroblasten am längsten halten. Ein regelmäßiger Befund ist die Thrombopenie, die auf eine Schädigung der im Blut

kreisenden Thrombocyten und auf einer Vernichtung der Megakaryocyten im Knochenmark beruht. Auch sind Blutungs- und Gerinnungszeit verlangsamt.

In viel geringerem Maße als die Granulocyten werden die Lymphocyten betroffen. Es kommt sogar zu einer relativen Lymphocytose. Widerstandsfähiger als die großen sind die kleinen Lymphocyten. Im allgemeinen läßt sich aber feststellen, daß die Beobachtungen über die Schädigung des lymphatischen Systems nicht einheitlich sind. *Lignac* beobachtete nach anfänglicher Hypertrophie der Milz einen Schwund der Lymphknötchen. *Selling* hat eine Atrophie der Milz beschrieben. Die Malpighischen Körperchen waren nur noch an ihren Blutgefäßen zu erkennen; aus der Pulpa entstand ein derbmaschiges Netz mit Lymphocyten und Fibroblasten. Meist scheinen geringe funktionelle Reizzustände zu überwiegen.

Die Erythrocytenbildung wird weniger stark geschädigt als die Leukopoese. Sie tritt vor allem weit später auf. Trotzdem kann die Verminderung der roten Blutkörperchen zu einer vollständigen Degeneration der Parenchymzellen führen. Das Bild der Panmyelophtise ist nicht selten. Wegen des vermehrten Erythrocytenabbaus kommt es zu Hämosiderinablagerungen in den Markzellen des Knochenmarks und der Milz. Das Haemoglobin ist vermindert und der Färbeindex meist größer als 1. Im roten Blutbild zeigen sich neben Anämie, Aniso- und Poikilocyten, Polychromasie und kernhaltige Erythrocyten. Die Regeneration des Knochenmarks führt zu Hyperplasie und Polyglobulie, die rasch abklingt.

Das Benzol kann aber auch beim Vorliegen einer individuellen Anlage zum Auftreten einer echten Leukämie führen; *Delore* und *Borgomano* führen einen Fall akuter Lymphoblastenleukämie auf Benzoleinatmung bei der Pyramidonherstellung zurück. *A. Hamilton* und *Pierre-Emile Weil* berichten über ähnliche Fälle. Trotzdem wird die Annahme einer derartigen Benzolwirkung von anderen Autoren bestritten. Im Experiment gelang es *Lignac* bei Mäusen eine Leukämie zu erzeugen. Auf Grund kritischer Betrachtung und der Versuche nimmt *Vigliani* auch eine hyperplastische Wirkung auf die Blutbildungsstätten an. Dabei unterscheidet er unter Hinzunahme der Sternalpunktion vier Erscheinungsformen der Blutveränderungen:

1. Typische aplastische Anämie (Panmyelophthise). Im Knochenmark finden sich gar keine Parenchymzellen nur noch einzelne Lymphocyten.

2. Pseudoplastische Anämie. Es ist eine einwandfreie Anämie, bei der sich jedoch im Sternum eine aktive Hämopoese mit undifferenzierten Zellen nachweisen läßt.
3. Atypische aplastische Anämie mit einer leukämieähnlichen myeloischen Hyper- und Metaplasie in Milz und Leber.
4. Typische chronische oder akute Leukämie, oft auch im aleukämischen Stadium.

Der Blutdruck in den Arterien ist nach anfänglicher Steigerung, die wohl durch Reizung der sensiblen Trigeminusfasern vermittelt wird, *(Mansfeld)* erniedrigt. Die Frage, ob der Venendruck steigt, ist noch viel umstritten. Die arterielle Blutdrucksenkung ist zentral bedingt *(Heffter)*. — Eine vermehrte Ausscheidung von Urobilin, Urobilinogen und Hämatoporphyrin im Harn weist auf eine krankhafte Veränderung der Leber hin. Pathologisch-anatomisch wurde eine Verfettung dieses Organs festgestellt *(Henko-Lubarsch)*. Außerdem finden sich im Urin noch Eiweiß, Zucker, granulierte Zylinder und Erythrocyten. Es ist anzunehmen, daß es sich hier um eine Gefäßschädigung der Niere handelt.

Das haemorrhagische Syndrom der chronischen Benzolvergiftung, das an Skorbut erinnert, veranlaßte *Hagen*, den Vitamin C-Stoffwechsel zu prüfen. Bei einem durch Benzolinhalation geschädigten Kaninchen fand er nach intramuskulärer Injektion von Vitamin C einen Anstieg der Leukocyten bis zur Norm. Die Ausscheidungswerte von Vitamin C im Urin steigen erst am 12. Tag, nachdem dem Versuchstier 3175 mg Fruktamin verabreicht wurden. Die Vitamin C-Belastung und die Besserung des klinischen Bildes sprechen für eine Hypovitaminose.

Bei Benzolvergifteten ist der Geschlechtstrieb herabgesetzt. Das gab Anlaß zu verschiedenen Versuchen. *Hett* fand im Tierexperiment am Hoden Kernverklumpungen in der Spermatidenzone. Die inneren Zellschichten lösten sich frühzeitig ab. Im Nebenhoden fanden sich unreife Zellen, die im Hoden vorzeitig aus dem Verband geschieden waren. — Auch im Eierstocke war eine Rückbildung von Follikeln zu beobachten. Meist degenerierten diejenigen Follikel, die schon einen Hohlraum hatten. In ihrem Epithel und auch im Eikern fand man Chromatinzusammenballungen. (8. Int. Kongreß für Unfallmedizin und Berufskrankheiten 1938, Bd. II.)

Erscheinungen am Zentralnervensystem wurden von den verschiedensten Autoren festgestellt. *Albrecht* berichtete über einen Vergiftungsfall mit Gehirnblutungen, die typische Druckerscheinungen hervorriefen, so daß ein Hirntumor vorgetäuscht wurde. *Boden-*

acker hat eine Mesencephalitis beschrieben mit Muskelstarre am ganzen Körper. Myelitis und Sklerose des Rückenmarks wurden ebenfalls beobachtet. Schließlich können *(Cramer* und *Curschmann)* noch Nystagmus, Ataxie, lebhafte Sehnen- und Periostreflexe und Kloni als Symptome auftreten. Die Wirkung auf die peripheren Nerven zeigt sich in Parästhesie und Anästhesie der Haut, in retrobulbärer Neuritis und Polyneuritis. *Landé* und *Kalinowski* haben eine Medianuslähmung beobachtet. *Schneider* berichtete über zwei Fälle von Optikusatrophie.

Die hautschädigende Wirkung des Benzols beruht, ebenso wie die von Toluol und Xylol, auf dem Fettlösungsvermögen, wodurch die Haut selbst geschädigt und gegen andere Noxen empfindlich gemacht wird *(Koelsch)*. Es kommt zu einer Bläschendermatitis, Follikulitis, Talgdrüsenverhornung. An zarten Hautstellen können Erytheme, auch symmetrisch an den Extremitäten, auftreten.

Sektionsbefund: Blutungen von wechselndem Ausmaß in der Haut, Schleimhäuten, Gehirn, Nervus opticus und Netzhaut stehen im Vordergrund. Das aplastische Knochenmark zeigt rötlich-gelbe gelatinöse Beschaffenheit. Milz und Lymphknoten können leichte Reizwirkung oder degenerative Veränderungen aufweisen. Die Trachea ist gerötet, die Lunge blutreich, ödematös und emphysematisch. In der Lunge werden bakterielle Erkrankungen festgestellt. Das Herz ist fettig degeneriert und weist zahlreiche petechiale Blutungen auf. In der Leber sind manchmal Nekroseherde zu finden.

Homologe des Benzol.

Akute Vergiftungen

liegen im Vergleich zur Benzolvergiftung in geringerem Umfang vor. Der Grund dafür ist wohl einerseits in ihrer weniger häufigen Verwendung, andererseits in ihrer geringen Flüchtigkeit zu suchen. Der Siedepunkt von Benzol liegt bei 29,6° und die z. B. der Xylole zwischen 128° und 144°. Die Reizung der sensiblen Nerven durch Benzol und seine Homologen erwies sich nach *H. Oettel* als recht erheblich. Es zeigte sich ein brennender Schmerz, ständig mit Jucken untermischt, der nach Entfernung der Stoffe sofort nachließ. Das Eintreten der brennenden Empfindung, dessen Latenzzeit mit steigendem Siedepunkt zunahm, ging dennoch beim Benzol rascher vor sich als bei den Homologen; seine Abnahme verhielt sich umgekehrt. Nach etwa 15 Minuten wirkten die Kohlenwasserstoffe alle gleich stark.

Klinisch stimmen sie im wesentlichen mit dem Bild der akuten Benzolvergiftung überein. Auch die Homologen schädigen haupt-

sächlich das Nervensystem und das Knochenmark. *Stocké* berichtet über eine Vergiftung durch ein Anstrichmittel „Inertol", das Toluol und Xylol enthält. Es traten reizartige Verwirrungszustände, Übelkeit, Erbrechen, Narkose und Atemlähmung auf. (Zbl. Gewerbehyg. 355—359, 1929.) *Lehmann* hat nun festgestellt, daß Toluol wesentlich früher als Xylol Narkose verursacht und Xylol ruft wiederum früher als Benzol Narkose hervor. Dabei ist die zur Narkosewirkung erforderliche Zeit nach experimentellen Versuchen bei Xylol etwa $^1/_5$, bei Toluol etwa $^2/_5$ kürzer als bei Benzol *(K. B. Lehmann)*. Die Erholung vollzieht sich bei den Homologen bedeutend langsamer als beim Benzol. Mäuseversuche mit sehr hohen Konzentrationen ergaben eine abnehmende Giftigkeit in der Reihenfolge: Xylol, Toluol, Benzol *(Engelhardt* und *Estler)*. Außerdem riefen die Homologen genau wie Benzol Krämpfe und Zuckungen hervor *(K. B. Lehmann)*. Damit wurden die entgegengesetzten Angaben von *Rambousek* widerlegt.

Von großer Wichtigkeit sind sicher auch die Beobachtungen von *Reschad Sami Garan*. In seinen Inhalationsversuchen konnte er in der Reihenfolge: Benzol, Toluol, Xylol einen zunehmenden Bronchospasmus beobachten. Auch die starken Reizwirkungen der Homologen auf die Nasen-Rachenschleimhaut, sowie Augenbindehaut *(Vigliani)* sind allgemein bekannt. In diesem Zusammenhang kann sicher auch der Bericht von *W. Erhardt* über eine histaminrefraktäre anacide Gastritis nach Einatmung eines Gemisches von Toluol-Hylol erwähnt werden.

Die Schäden an den blutbildenden Zentren durch die Homologen nehmen ab; beim Toluol sind sie etwa $^2/_5$ geringer als beim Benzol *(Hergt)*. So äußert sich der Einfluß des Toluol auf das weiße Blutbild in einer Leukopenie mit einer Verminderung der Polynukleären und einer entsprechenden relativen Lymphocytose. Beim Xylol zeigt sich eine ausgesprochene Leukocytose mit relativer Lymphocytose. Auch im Mark findet man bei der Toluolvergiftung eine Verminderung der Granulocyten, wobei die Myelo- und Promyelocyten überwiegen, und eine relative Lymphocytose. Das erythroblastische Parenchym zeigt wegen Verminderung des granuloblastischen Anteils eine scheinbare Hyperplasie. Ebenfalls sind die Megakaryocyten seltener. Tierversuche ergeben abweichende Befunde. *Engelhardt* fand bei Toluolinjektion eine Leukocytose mit geringer Linksverschiebung und relativer Lymphocytose. Die Monocyten sind bis 30 % vermehrt und die basophil gekörnten Zellen bis 50 %. Im Knochenmark herrscht die Myelopoese vor

(Woronow). Meist sollen auch die Thrombocyten vermehrt sein *(Hultgren)*.

Eine Toluolvergiftung schildert *G. Sack:* Ein 53jähriger Arbeiter, der die Destillation von Toluol zu überwachen hatte und bisher keine Störungen und Klagen hatte, litt plötzlich an Schwindel und leichter Benommenheit. Am Abend vorher hatte er reichlich Bier getrunken. Er war seitdem arbeitsunfähig. Das Blutbild zeigte: Stabkernige 1 %, Segmentkernige 56 %, Eosinophile 1 %, Basophile 0 %, Monocyten 0 %, Lymphocyten 42 %, Leukocyten 7800, Haemoglobin 15 g %, Erythrocyten 4,5 Mill. Ein Jahr später wurde folgender Befund erhoben: Geringe Arterienverkalkung (Aortensklerose im Röntgenbild, tastbarer Befund an den Schlagadern); mäßige Lungenblähung; Arcus senilis an beiden Augen; etwas vergrößerte und druckempfindliche Leber ohne nachweisbare Funktionsstörung. Im Blut: Haemoglobin 14 %, Erythrocyten 4,1 Mill., Leukozyten 5975, davon 6 % Stabkernige, 33 % Segmentkernige, 3 % Eosinophile, 1 % Basophile, 3 % Monocyten, 54 % Lymphocyten. — Sternalpunktion: Der granuloblastische Anteil des Marks ist vermindert und weist eine auffällige Linksverschiebung auf. Es finden sich verhältnismäßig reichlich Promyelocyten und Myelocyten und wenig reife Granulocyten. Die Lymphocyten sind relativ vermehrt. Die Vorstufen von den roten Zellen werden nicht verändert. Megakaryocyten sind nur selten zu sehen (Sammlung von Vergiftungsfällen B 98/1939). Dadurch ist die Schädigung des Knochenmarkes deutlich erwiesen. Es zeigt sich also, daß Toluol ebenso wie Benzol, wenn auch in geringerem Ausmaß, die blutbildenden Zentren schädigt.

Chronische Toluolvergiftung.

Auf der Haut treten ebenso wie beim Benzol und Xylol auch Erythem, Hyperämie, Quaddelbildung und gering gefüllte Bläschen auf. Vom Benzol steigt die Wirkung bis zum Xylol etwas an *(Oettel)*. Weit größer als die Giftwirkung des Benzols auf die peripheren Nerven ist die des Toluols. Außer Hyper- und Parästhesien und Intercostalneuralgien kommt es zu Degeneration von Nervenfasern. *G. Lutz* teilte den Todesfall eines Chemikers mit, der mit einem Toluolgemisch pipettiert hatte. Er erkrankte mit Schwäche, Gewichtsabnahme, Zungenschmerzen. Außer einer Atrophie der Organe und einer besonders schweren Leberschädigung fand er in der Zunge eine Degeneration der Nervenfasern mit Schwund der Marksubstanz und kolbigen Auftreibungen.

Weiterhin wurden sklerosierende Veränderungen an der Aorta beobachtet *(Leitmann)* und eine auffallende Giftigkeit für die Leber. Tierversuche zeigten das typische Bild einer Cirrhose mit Parenchymdegeneration, Bindegewebs- und Gallengangswucherungen *(Leitmann)*. Das Blutbild ähnelt dem der akuten Vergiftung. Die Erythrocytenzahl ist herabgesetzt, zeigt aber nie die beim Benzol gewöhnte Verminderung.

Chronische Xylolvergiftung.

Sie beginnt mit den üblichen Allgemeinsymptomen, wie Kopfschmerzen, Mattigkeit, Schwäche. Ein wichtiger Hinweis ist auch hier das Fieber. Grundlegende Veränderungen zeigt das Blutbild. Die Zahl der Leukocyten ist selten vermindert *(Stocké, S. Meyer)*, nach längerer Zeit steigen ihre Werte an *(H. F. Smyth)*. Im Tierversuch ist eine Vermehrung von Stabkernigen, Monocyten bis auf 40 % mit angehäuften basophilen Körnchen *(H. F. Smyth)* charakteristisch. Auch die übrigen Neutrophilen nehmen eine basophile Granulierung an *(Woronow)*. *Engelhardt* konnte ebenfalls die deutliche Linksverschiebung und die Granulierung der Leukocyten feststellen. Beim Menschen sah *S. Hirsch* eine Vermehrung der Leukocyten mit relativer Lymphocytose, die einer Verminderung der neutrophilen Elemente des weißen Blutbildes entsprach. *Hultgren* beobachtete eine sekundäre Thrombocytose. Die Zahl der Erythrocyten kann vermindert sein und sogar bis zur Hälfte sinken. Nie erreicht sie aber die niedrigen Werte der Benzolvergiftung. Die auftretenden morphologischen Veränderungen des roten Blutbildes äußern sich in Aniso-, Poikilocytose, Poly- und Hyperchromasie *(Adler-Herzmark* und *Selinger)*, außerdem treten kernhaltige Erythrocyten auf. Der Haemoglobingehalt ist meist mäßig vermindert. Fast in jedem Fall ist das Knochenmark stark hypertrophisch.

Eine besondere Wirkung scheint das Xylol auf die Blutgefäße zu haben. *S. Hirsch* konnte bei Reihenuntersuchungen in vielen Röntgenbildern eine verhältnismäßig große Anzahl von Veränderungen an Herz und Aorta, insbesondere bei jüngeren Personen diagnostizieren. Man nimmt daher an, daß das Xylol entweder zum Verlust der elastischen Elemente in der Gefäßwand führt oder die Entwicklung von entzündlichen und degenerierten Veränderungen fördert. Weiterhin berichtete er von zwei tödlichen Fällen in einem Zeitungsbetrieb: Ein 36jähriger Arbeiter erkrankte an einer hoch

fieberhaften Halsentzündung. Der Blutdruck war erniedrigt. Hgb. und Erythrocyten sanken auf die Hälfte der Norm herab. Außerdem traten zahlreiche, kernhaltige und punktierte Erythrocyten auf. Patient starb nach vier Wochen an den Erscheinungen einer Sepsis, Blutarmut und Herzklappenentzündung. Einige Zeit später verschied ein zweiter Arbeiter unter ähnlichen Erscheinungen.

Sektionsbefund: Die erste Leiche zeigte ein zellreiches Knochenmark der Wirbelsäule und geschwürige Entzündungen der beiden seitlichen Aortenklappen. — Bei der anderen Leiche wurde rotes Knochenmark der Röhrenknochen, eine mäßige Anämie der Organe, eine Endocarditis der Mitralklappen, eine Verdickung der Aortenklappen und hochgradige Dilatation des ganzen Herzens festgestellt. (Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Medizin 1932, S. 489.)

Im Harn kommen Blut, Eiweiß, Zucker, Urobilin, Urobilinogen und Porphyrin vor. Danach muß auch eine Leberschädigung stattfinden.

Chlorbenzole.

Das Monochlorbenzol hat eine geringe lokale Reizwirkung. Es wirkt aber auch narkotisch. Etwa 100 mg pro Liter Chlorbenzol genügen, um Bewußtlosigkeit, Gefäßlähmung und Versagen des Herzens hervorzurufen. Obwohl es zur vollständigen Lähmung der bulbären Zentren führen kann, glaubt *Hamilton*, daß das Monochlorbenzol weniger toxisch ist als das Benzol. Die Reizung der sensiblen Nervenendigungen verursacht ein Brennen, aber schwächer als beim Benzol. Auf der Haut ist Erythem, Hyperämie und Quaddelbildung auch beim Chlorbenzol festzustellen, allerdings im Vergleich mit Benzol in geringerem Maße *(H. Oettel)*. Einen typischen Vergiftungsanfall teilte *H. Reich* mit: Ein zweijähriges Kind hatte etwa 5—10 ccm von dem Fleckenwasser „Puran" (Monochlorbenzol) getrunken. Nach zwei Stunden ist das Kind plötzlich hingestürzt und war bewußtlos. Das Gesicht war blaß, die Lippen cyanotisch. Reflexe waren nicht auszulösen; in der mimischen Muskulatur des Gesichtes zeigten sich fibrilläre Muskelzuckungen. Nach drei Stunden kehrte das Bewußtsein langsam zurück. Der am Anfang nicht mehr fühlbare Puls wurde wieder wahrnehmbar, die Hautfarbe rosiger. Puls und Herz waren später vollkommen normal. Im Urin fanden sich Spuren von Eiweiß (Sammlung von Vergiftungsfällen 1934).

Das Blutbild zeigt eine geringe Leukocytose und eine Veränderung der Erythrocyten. Neben Mikro-, Makrocyten und Mono-

blasten hat *L. Mohr* Methämoglobin im Blut festgestellt. Allerdings sind diese Fälle noch nicht genügend aufgeklärt. Typisch ist die Hautfarbe, die entweder cyanotisch oder gelb verfärbt ist. Häufig kommt es zu Harnbeschwerden.

Das O-Dichlorbenzol wirkt ähnlich wie das Monochlorbenzol. Es hat aber eine stärkere lokale Reizwirkung. Seine chronische Aufnahme scheint nicht zu besonders schweren Erscheinungen zu führen. *E. Browning* hat bei Arbeitern, die jahrelang mit der Herstellung des Stoffes beschäftigt waren, keine Schädigungen gefunden.

Die Paraverbindung soll giftiger sein als die Orthoverbindung des Dichlorbenzols *(Fränkel)*. Einen akuten Vergiftungsanfall durch Melan (P-Dichlorbenzol) schilderte *H. Robbers:* Auf der Kammer einer Kaserne spritzte man Melan. Nach etwa fünf Minuten wurden die Anwesenden von einem Übelsein befallen und bewußtlos. Erst 40 Minuten später fand man sie auf dem Boden liegen. Sie wurden in den Hof hinaus getragen, wo sie bald ihr volles Bewußtsein erlangten. Nachdem Brechreiz, Schwindelgefühl und Kopfschmerzen vergangen waren, fühlten sie sich vollkommen wohl (Sammlung von Vergiftungsfällen 1938/A 725).

Akute Nitrobenzolvergiftungen.

Die Giftwirkung des Mononitrobenzols tritt erst nach ein bis drei Stunden nach der Aufnahme ein. Es kann auch ein Intervall bis zu zwölf Stunden dazwischen liegen. Beschleunigt wird die Wirkung durch gleichzeitigen Alkoholgenuß, Schwangerschaft, Menstruation usw. Nach *Hamilton* ist das Nitrobenzol giftiger als das Anilin. Es wirken mitunter schon einige Tropfen per os tödlich. Das Krankheitsbild beginnt mit den uncharakteristischen Erscheinungen, wie brennendem Geschmack und Prickeln auf der Zunge, Ameisenkribbeln unter der Kopfhaut, Ohrensausen, Schwindel und Druck in der Magengegend. Typisch ist der Bittermandelgeruch der Exhalationsluft. Es kommt zu starker Cyanose. Die Hautfarbe weist ein schmutzig graublaues Kolorit auf mit intensiver tiefdunkelblauer Färbung der Lippen, Nasenspitze, Ohren, Finger und Zehenspitzen.

Nach *Gibbs* und *Reichert* wird die Reflexerregbarkeit vorübergehend gesteigert. Darauf folgen Krampfbewegungen und allmähliches Schwinden der Erregbarkeit. Von seiten des Zentralnervensystems stehen die Bewußtseinsstörungen im Vordergrund, die in ein tiefes Coma und Tod übergehen können. Außerdem treten noch

taumelnder Gang, Opisthotonus, Erbrechen, Dyspnoe auf. Der Blutdruck ist erniedrigt; die Puls- und Atmungszahl erhöht. *Heffter* erklärt die Veränderungen an der Pulszahl als Folge der direkten Einwirkung auf das Herz. Die Atmungsbeschleunigung erfolgte auch nach Durchschneidung der Vagi. Er konnte ebenfalls im Froschversuch die unmittelbare Wirkung des Nitrobenzols auf die Muskelzelle beobachten, indem die Körpermuskulatur so starr wurde, daß Biegung in den Gelenken nur mit Gewalt möglich war. Weiterhin glaubt *Heffter*, die Lähmungs- und Krampferscheinungen nicht als Folge der Erstickung, sondern als Reizwirkung auf die Nervenzellen deuten zu können, wie es auch die Muskelzellen unmittelbar beeinflußt. Gegenüber den sensiblen Nerven verursacht Nitrobenzol keinerlei Erscheinungen. Es kann weder zu akuter Reaktion noch zu einer Nachwirkung irgendwelcher Art kommen *(H. Oettel)*.

Das Blut ist schokoladenfarbig und zähflüssig. Spektroskopisch läßt sich darin Methämoglobin nachweisen *(Gibbs* und *Reich, Laves)*. Es tritt nach *Zangger* nicht so schnell auf wie beim Anilin. Auch scheint der mikroskopische Befund in den ersten Tagen nicht sehr charakteristisch zu sein. Später zeigt das rote Blutbild alle Kennzeichen einer Anämie. Poikilo- und Anisocytose, Polychromasie; daneben finden sich Monoblasten, Retikulocyten und vereinzelt Megaloblasten. Nach überstandener Intoxikation kann eine relative Polyglobulie auftreten. *H. Gerbis* berichtete über einen Vergiftungsfall, in dem noch nach 14 Monaten ein Hämoglobingehalt von 120 % und eine Erythrocytenzahl von 6,63 Mill. bestanden (Sammlung von Vergiftungsfällen 1936/A 228). Die Leukocytenzahl kann in den ersten Tagen bis auf 40000 steigen und dann nach etwa ein bis zwei Wochen auf 4—5000 sinken *(R. Voll)*. Meist tritt eine geringe Linksverschiebung, relative Lymphocytose und manchmal leichte Eosinophilie auf. Der Hämoglobingehalt kann bis zu 30 % abnehmen.

Der Harn enthält außer Methämoglobin auch Hämoglobin, Bilirubin, Porphyrin, Urobilinogen und Paramidophenol. Ferner kommt es oft zur Glykosurie und Albuminurie. Anurie ist hierbei nicht selten.

Das Nitrobenzol wird manchmal auch als Abtreibungsmittel benutzt (*W. Schulz*, Sammlung von Vergiftungsfällen 1930/A 3).

Über einen tödlichen Vergiftungsfall berichtet *E. Güntz:* Ein 25jähriges Mädchen hat zur Herbeiführung der Menses Mononitrobenzol genommen und es sofort wieder ausgespuckt. Es wurde bewußtlos und erkrankte erst am späten Nachmittag. Bei der

Krankenhausaufnahme bestand stärkster Bittermandelgeruch ex ore, Cyanose, Atemnot und Nachlassen der Herztätigkeit. Es traten Leberschwellung, am dritten Tag bluthaltiger Urin und Ikterus auf. Trotz Bluttransfusion erfolgte der Tod.

Sektionsbefund: Die Todesflecke sind charakteristisch blaßgrau bis blauschwarz. Manchmal tritt ein stärkerer Ikterus auf. Feinste Hautblutungen und gelbbraune Verfärbung der Hände mit Nitrobenzol hantierender Arbeiter sind häufig. Den eröffneten Körperhöhlen entweicht ein Geruch nach Bittermandelöl. Cerebrale Blutungen, besonders im Balken und Kleinhirn wurden beobachtet. Die Gefäße enthalten in der Regel dunkelbraunes bis schwarzes flüssiges Blut *(Güntz)*, in dem sich das Methämoglobin nur kurze Zeit nach dem Tode nachweisen läßt.

Dinitrobenzol: Nach *Gibbs* und *Reich* unterscheidet sich seine Wirkung nicht wesentlich von der des Nitrobenzols. Es verursacht leichtes Erbrechen; die Respiration ist wegen rascherer Aufnahme, meist sehr stark herabgesetzt. Die Wirkung auf das Rückenmark ist viel ausgesprochener, die Veränderungen in der Reflexerregbarkeit deutlicher, die Krämpfe sind von tetanischem Charakter. Auch ist die Tätigkeit des Herzens und der vasomotorischen Centra stärker herabgesetzt, das Blut immer stärker verfärbt (Archiv für Anat. und Physiol. 1892, Suppl. S. 270).

Trinitrotoluol macht fast immer einige Zeit nach Arbeitsaufnahme Ekzeme, welche aber nach Gewöhnung verschwinden und meist nicht mehr wiederkehren *(Koelsch)*. In höheren Dosen entfaltet es ähnliche Wirkungen wie Dinitrobenzol. Nur die Lähmungserscheinungen fehlen *(Moore)*. Dagegen kommen Leberschädigungen kombiniert mit aplastischer Anämie häufiger vor. Zum Nachweis geringer Mengen von resorbiertem Trinitrotoluol dient die Webster'sche Reaktion. Sie hat den Nachweis ermöglicht, daß die Resorption auch durch die intakte Haut sehr leicht erfolgt.

Nitrochlorbenzol hat ähnliche Wirkung wie die nitrierten Benzole.

Chronische Nitrobenzolvergiftungen

führen zu den gleichen Erscheinungen wie die akuten. Die Haut zeigt neben kleinen Bläschen, Dermatitis und Schuppung, eine ikterische Verfärbung, die sich bis zur Gelbsucht steigern kann. Meist wird sie durch die Cyanose überdeckt. Temperaturanstieg findet sich besonders ante exitum. Die Giftwirkung richtet sich in geringerem Maße gegen das Blut (Hämoglobin und Erythrocytenanzahl sinken nur selten bis zur Hälfte), im besonderen gegen die

parenchymatösen Organe, wie die Leber. Daher treten bei den ausgesprochenen chronischen Fällen die Leberschädigungen in den Vordergrund. Nach anfänglicher Schwellung kommt es zu zunehmender Verkleinerung der Leberdämpfung. Allmählich tritt ein Verfall ein mit Parästhesien, Schlaflosigkeit, Krämpfen, Desorientiertheit, Benommenheit und Tod im Coma. Frauen scheinen häufiger an Leberleiden zu erkranken als Männer. Sie werden zugleich amenorrhoisch. Nur in den seltensten Fällen ist die Menstruation verstärkt. Einem Bericht von *J. Balázs* über tödliche Trinitrotoluolvergiftung ist folgendes zu entnehmen:

Eine 25jährige Frau klagte vier Wochen nach Arbeitsbeginn in einer Fabrik über Schwäche, Appetitlosigkeit und Rotfärbung des Harns. Die Mitarbeiterinnen beruhigten sie, daß dies unter ihnen üblich wäre. Nach Verzehrung eines fetten Nachtmahles begann sie zu erbrechen und litt an Durchfällen. Der Puls war klein, arythmisch, 70/Min. Leberdämpfung verkleinert. Im Harn: Bilirubin. Serumbilirubinwert 32 mg %. — Takata-Ara im 5., 6., 7. Röhrchen positiv. Temperatur 37,6°. Unter steigendem Coma und Herzschwäche trat der Tod ein (Sammlung von Vergiftungsfällen 1939/A 801).

Die Prognose ist verhältnismäßig günstig, mit Ausnahme der Fälle, in denen eine akute gelbe Leberatrophie eintritt. Jedoch nimmt die Schädigung des Blutes längere Zeit in Anspruch als bei der akuten Intoxikation.

Der Sektionsbefund ergibt keine charakteristischen Veränderungen. Es finden sich lediglich Anämie und Degeneration der inneren Organe. Der Herzmuskel zeigt meist Verfettungen, die als lehmgelbe Sprenkelung kenntlich sind *(Miller)*. Die Leber weist eine Atrophie *(N. Walter)* oder Nekrosen auf *(Schnopfhagen)*.

Akute Anilinvergiftung.

Es fällt zunächst die heitere und humorvolle Stimmung (Anilinpips) der Patienten auf, die mit der starken und frühzeitigen Cyanose des Gesichtes nicht in Einklang steht. Die Blaufärbung wird nicht nur durch die Veränderung des Blutes, sondern durch die Ablagerung eines blauschwarzen Farbstoffes hervorgerufen, der auf Druck nicht verschwindet *(Frank* und *Engelhardt)*. Von seiten des Zentralnervensystems treten geringe Erregung und hauptsächlich Lähmungen auf. In einigen Fällen wurden Erbrechen, Durchfälle, Ataxie, Pupillenstarre, Dyspnoe, Krämpfe, Bewußtlosigkeit und Tod im Coma beobachtet. Sehr oft, vor allem in

Tierversuchen, konnte eine herabgesetzte Temperatur festgestellt werden (Anilin ist die Muttersubstanz des Antifibrin). Eine genauere Analyse der Erregungs- und Lähmungserscheinungen scheint noch nicht vorgenommen zu sein. Blutdruck und Herzaktion gehen nach anfänglicher Steigerung, in späteren Stadien in eine Lähmung der Vasomotoren und des Herzens, was Zahl und Kraft der Herzschläge anlangt, über *(Heffter)*. Das Anilin verursacht, ebenso wie das Nitrobenzol, keinerlei Reizwirkung gegenüber den sensiblen Nerven *(H. Oettel)*. Katarrh und Bronchitis der äußeren Luftwege gehören zu dem Krankheitsbild. Im Lungengewebe sind oft Ödeme, entzündliche Herde und Blutaustritte zu finden.

Die Nieren sind in erheblichem Maße gereizt; Hämoglobin- und Methämoglobinurie, Urobilinurie werden beobachtet. Der Harn wird wasserhell und enthält oft Eiweiß bezw. Paramidophenolschwefelsäure *(Schmiedeberg, Tauber)*. Meist haben die Vergifteten, im Gegensatz zur Nitrobenzolintoxikation, eine starke Urinsekretion und damit einen großen Durst.

P. Schwoerer und *Thorner* schilderten eine akute Anilinvergiftung durch Trinken einer Stempelfarbe „Noris": Patient hatte keine Klage, war in bester Stimmung. Haut und Schleimhäute hochgradig blau gefärbt. Die Atemfrequenz stieg bis auf 60/Min. Mehrmals erfolgte geringes Erbrechen galligen Mageninhaltes. Später traten Erstickungsanfälle mit Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Pulsverschlechterung auf. Es bestand eine Anämie von 55 % Hämoglobin. Im Blut konnte der charakteristische Streifen des Methämoglobins nachgewiesen werden. Das Spektrogramm vom dritten Tag wies keine Spur Methämoglobinbeimengung mehr auf. In den folgenden Tagen bekam der Vergiftete Fieber, eine mäßige Bronchitis, eine akute Hepatitis mit Ikterus und Milztumor, sowie Nephritis. 20 Tage nach der Vergiftung konnte Patient beschwerdefrei und geheilt entlassen werden. (Dtsch. Arch. für klin. Med. 1931, Band 171, S. 105.)

Chronische Anilinvergiftung.

Die Allgemeinsymptome entsprechen durchaus denen der akuten Vergiftung. Auf die unverletzte Haut hat das Anilin ebenso wie das Nitrobenzol keine Reizwirkung *(H. Oettel)*. Dagegen können durch Kopierstifte hervorgerufene Hautverletzungen langdauernde Nekrosen und Geschwüre verursachen. Der Ikterus fehlt hier oft ganz. Auch das Methämoglobin läßt sich nur in den seltensten

Fällen nachweisen. Doch ist eine Cyanose und eine Hämoglobinabnahme bis auf 60 % und weniger möglich. Das Blut zeigt als morphologische Veränderungen: warzenartige Abschnürungen der Erythrocyten, Poikilocyten und basophil getüpfelte Erythrocyten. Aber es finden sich weder Anisocyten noch Normoblasten *(Zangger)*. Der Methämoglobinnachweis gelang *Fr. Müller*, während bei *Angelo Bonzanigo* und *Jakobson* die Bestimmungen negativ ausfielen. An Stelle der bei der akuten Vergiftung beobachteten Pulsbeschleunigung finden wir bei der chronischen Vergiftung nicht selten Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung.

Ausschließlich werden bei den chronischen Vergiftungen Sehstörungen und Gewächsbildungen in den Harnwegen beobachtet. Die Sehstörungen beruhen hauptsächlich wie auch bei den chronischen Nitrobenzolvergiftungen in einer Degeneration des Nervus opticus; außerdem kommen Akkomodationsschwäche, Reaktionsschwäche der Pupille, Netzhautschädigungen und Hemeralopie vor.

Die Tumoren können sich am Blasengrund, im Harnleiter, in der Prostata und im Nierenbecken entwickeln. Es handelt sich dabei um Papillome, hämorrhagische Cystitiden, Ulcera, Carcinome und Leukoplakien. Ein großer Teil der Geschwülste scheint bösartig zu sein. Insbesondere sprechen die bis jetzt gemachten Erfahrungen gegen die besondere Gutartigkeit des Anilincarcinoms. *Lipschitz* und *Engel* schreiben dem Phenylhydroxylamin die ursächliche Wirkung zu, das die Blasenschleimhaut in starkem Maße reizt. Durchschnittlich tritt der Anilinkrebs der Anilinarbeiter 10—15 Jahre nach Beginn der Tätigkeit auf.

Typische Spätfolgen sind die kurzdauernden Schwächeanfälle mit Dunkelwerden vor den Augen. Diese Beschwerden sind entweder als eine Herzschädigung aufzufassen oder stellen eine traumatische Neurose dar.

Sektionsbefund: Die Haut weist oft Entzündungen, Geschwüre und Nekrosen auf. Alle Organe sind anämisch. Bei der akuten Vergiftung läßt sich Methämoglobin immer, noch wenige Stunden nach dem Tod, nachweisen; in den chronischen Fällen nur selten. Bronchitis und Katarrh der Luftwege werden beobachtet. Milz und Niere enthalten Hämosiderin. Bei der chronischen Vergiftung sind Gewächsbildungen in den Harnwegen bemerkenswert.

Vergiftungen durch Diamine des Benzols.

Die Diamine Phenylen- und Toluylendiamin finden u. a. hauptsächlich in der Pelzfärberei unter dem Namen „Ursol“ Verwendung. Sie haben eine starke Reizwirkung auf die Schleimhäute und ver-

ursachen leicht eine Konjunktivitis, Rhinitis, Bronchitis und Asthma mit Emphysem und verminderte Vitalkapazität. Charakteristisch ist der Exophthalmus, den *Pollak* beobachtete. Die Protusio bulbi und die gleichzeitig auftretende Steigerung des intraokulären Druckes erklärt *Grunert* durch das Ödem des Orbitalgewebes, das er bei der Sektion fand.

Einen typischen Fall von Ursolasthma teilt *Curschmann* mit:

Bei einem Kürschner traten seit acht bis zehn Jahren immer dann, wenn er mit Ursol gearbeitet hatte, Asthmaanfälle auf. Zunächst stellten sich Kopfschmerzen, Schwindel, Polyurie und Nesselausschlag der Haut ein. Husten, Atemnot, Giemen und Rasseln begleiteten den Anfall. Starkes expiratorisches Giemen. Herz: o. B. Das Blutbild zeigte Eosinophilie. Urin: o. B. Glasiges Sputum, keine Spiralen.

Das Phenylendiamin verursacht allergische Hauterscheinungen mit starkem Jucken, Dermatitis, später chronischem Ekzem. Nur ein Teil der Arbeiter, etwa $^1/_3$, ist dafür empfänglich. Eine besondere Wirkung übt das p-Phenylendiamin auf die Nervensubstanz aus. *Meißner* konnte im Froschversuch feststellen, daß es narkotisch wirkt. Es traten aber zunächst fibrilläre Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen auf, die sich bald über die ganze quergestreifte Muskulatur ausdehnten. Zuletzt wurde die gesamte Muskulatur starr; es erfolgte der Tod. Der Angriff des p-Phenylendiamin ist in der Peripherie zu suchen und greift noch peripherer an als Curare *(Meißner)*.

Das Toluylendiamin hat wohl eine direkte hämolytische Wirkung auf die roten Blutkörperchen *(Afanassiew)*. Dabei finden sich an den Rändern der Erythrocyten Abschnürungen von Körnchen, manchmal sammelt sich das Hämoglobin in Streifen in der Mitte der Blutkörperchen oder sie entfärben sich ganz. Methämoglobinbildung haben *Lapique* und *Vast* auch hier beobachtet. Ein ständiges Symptom ist der Ikterus, der wohl auf die Zerstörung der Erythrocyten und eine Schädigung der Leber zurückzuführen ist. Im Versuch fand *Hunter* eine Gallenstauung in den Gallengängen, die für eine Leberdegeneration verantwortlich zu machen wäre.

Sektionsbefund: Beim Phenylendiamin fallen die Hauterscheinungen wie Ekzeme, Geschwüre, Dermatitiden auf. Zunge und Parotis zeigen Ödeme *(Meißner)*. Entzündungen an den Schleimhäuten der Luftwege, Lid- und Exophthalmus.

Toluylendiamin: Die Haut ist ikterisch verfärbt. Das Knochenmark weist eine starke Hämatopoese auf. Hämosiderinablagerungen besonders in Milz, Leber und Knochenmark. Die Leber ist teils verfettet oder erinnert an das Bild der gelben Atrophie.

Zusammenfassung.

Die Lösungsmittel der aromatischen Reihe haben alle hauptsächlich eine schädigende Wirkung auf das Nervensystem und das Blut bzw. die blutbildenden Organe. Der Einfluß auf das Nervensystem äußert sich gleicherweise in Schwindel, Kopfschmerzen, Mattigkeit, in schweren Fällen in Rauschzuständen, Bewußtlosigkeit und Tod. Allerdings sind Eintritt der Wirkung und Erholung bei den einzelnen Lösungsmitteln von verschiedener Dauer.

1. Der wichtigste Vertreter dieser Reihe ist das Benzol. Es ist weit weniger wegen der Nerven-, als vielmehr wegen der Knochenmarksschädigung gefährlich, obwohl auch seine narkotische Wirkung hinreichend bekannt ist. In chronischen Vergiftungsfällen kommt es nicht selten zu einer Aplasie des Knochenmarkes. Vor allem werden die myeloischen Parenchymzellen zuerst davon betroffen. Immer aber ist eine, manchmal sogar recht beträchtliche, Anämie dabei. In seltenen Fällen tritt eine hyperplastische Wirkung der Blutbildungsstätten auf im Sinne einer echten Leukämie.

2. Die Homologen schädigen das Nervensystem stärker als Benzol *(Lehmann)*, während ihr Einfluß auf das Knochenmark geringer ist. Die zur Narkosewirkung erforderliche Zeit ist bei Xylol etwa $^1/_5$, bei Toluol etwa $^2/_5$ kürzer als bei Benzol. Entsprechend vollzieht sich bei den Homologen die Erholung bedeutend langsamer. Der Einfluß des Toluols auf das Knochenmark soll nach *Hergt* ungefähr um $^2/_5$ geringer sein als der des Benzols. Er äußert sich in einer Reifungsstörung und einer Hemmung der Granulopoese. Das Xylol führt zu einer Myelopoese. Eine durch die Homologen hervorgerufene Anämie nimmt im allgemeinen weniger starke Ausmaße an. Neu tritt hier eine sklerosierende und Entzündung fördernde Gefäßwirkung auf, die beim Xylol besonders ausgeprägt ist.

Die folgenden Lösungsmittel unterscheiden sich von den bisher genannten dadurch, daß die Anämie bei ihnen nicht auf eine Degeneration des Knochenmarks, sondern auf eine intraglobuläre Hämoglobinveränderung die Methämoglobinbildung zurückzuführen ist. Zu den Krankheitsbildern gehört Cyanose und ein mehr oder weniger ausgeprägter Ikterus, der manchmal hämolytischer, manchmal hepatotoxischer Art sein kann. Außerdem ist immer eine Leukocytose zu beobachten.

3. Chlorbenzol ist weniger toxisch als Benzol *(Hamilton)*. *E. Browning* konnte bei Arbeitern, die mit der Herstellung von

o-Dichlorbenzol beschäftigt waren, keine ernstlichen Schädigungen feststellen.

Nitro- und Aminobenzole führen oft erst nach längerer Zeit zur Narkose. Die bulbären Zentren werden durch sie wahrscheinlich weniger schnell angegriffen, doch treten hier als Folge der Vergiftung gehäuft ernste Erkrankungen auf wie akute Hepatitis, Nephritis, Bronchitis usw.

4. Das Nitrobenzol hat eine direkte Wirkung auf den Herz- und Skelettmuskel, wahrscheinlich auch auf die Nervenzellen *(Heffter)*. Nach *Hamilton* ist das Nitrobenzol giftiger als das Anilin. Die Methämoglobinbildung tritt aber beim Anilin rascher ein.

5. Bei den chronischen Anilinvergiftungen ist das häufige Auftreten von Blasentumoren charakteristisch. Der Ikterus fehlt oft ganz.

6. Phenylendiamin führt zu allergischen Hauterkrankungen und Lungenasthma. Auf die motorischen Nervenendigungen soll es ähnlich wie Curare wirken *(Meißner)*.

Das Toluylendiamin schädigt die roten Blutkörperchen und die Leber in besonderem Maße.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dozenten Oberarzt *Dr. Taeger* für die freundliche Überlassung der Arbeit und die tatkräftige Unterstützung, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur

Adler-Herzmark: Arch. Gewerbepath. 4, 1933, S. 486—490.
Afanssiew M.: Zeitschrift für klin. Medizin 6, 281 (1883).
Arnoldson M., Molitor, P., Hausser J.: 8. Intern. Kongreß für Unfallmedizin und Berufskrankheiten in Frankfurt/Main 1928, Band II.
Balázs, J.: Sammlung von Vergiftungsfällen von Führer und Behrens 1939, A. 801.
Bartosch: Arch. für exper. Pathol. 181, 176 (1936).
Batschelor: The amerc. Journ. of Hygiene 1927, p. 276—298.
Bonzamigo-Angelo: Deutsche Zeitschrift für die ges. gerichtl. Medizin 1931, Band 16, S. 242.
Brandt, A.: Arch. Gewerbepath. 1932, III, 527—534.
Cabot: Boston med. J. 197, 521—524 (1927).

Cain, A., Cattan, R., Hertz, S.: Bull. soc. med. Hop., Paris, III. 54, 530, 1938.
Cobet, R.: Münch. Med. Wochenschrift 1938, 1049.
Curschmann, A.: Münch. Med. Wochenschrift 1921, 7, S. 195.
Dautrebande: Arch. intern. Pharmatodynamie 44, 394—413 (1932/33).
Dimmel: Arch. Gewerbepath. 4, 414—464 (1933).
Engelhardt: Arch. Gewerbepath. 2, 479—514 (1931).
— Arch. für Hyg. 114, 219—234 (1935).
Engelhardt und *Estler:* Arch. für Hyg. 114, 249—260 (1935).
Erhardt, W.: Ärztl. Sachverst.-Zeitung 44, 263 (1938).
Falconer: Am. J. med. Sci. 186, p. 353—361 (1933).
Floret: Zentr.-Bl. für Gewerbehyg. und Unfallverhütung, Bd. 4, H. 8, 257 bis 261, H. 10, 367—372.
Flury und *Zangger:* Toxikologie.
Flury-Zernik: Schädliche Gase.
Friemann: Arch. Gewerbepath. 7, 278—283 (1936).
Gerbis, H.: Samml. von Vergiftungsfällen von Führer und Behrens, 1936, A 228.
Gibbs und *Reichert:* Journ. of Pharmakol. 50, 336—345 (1934).
Grunert, K.: Vers. der ophthal. Ges. Heidelberg 1903.
Hagen: 8. Intern. Kongr. für Unfallmedizin und Berufskrankheiten in Frankfurt a. M. 1938, Bd. 2.
Hamilton: The Journ. of indust Hyg. 13, 1931.
— Ind. Toxikolog. New York und London 1934.
Heffter: Handb. der exper. Pharmakologie, Bd. 1, 1.
Heitzmann: Arch. Gewerbepath. Bd. 2, 515—525 (1931).
Henke-Luborsch: Handb. der spez. pathol. Anatomie und Hist. Bd. 10.
Hett: 8. Intern. Kongr. für Unfallmedizin und Berufskrankheiten in Frankfurt a. M. 1938, Bd. 2.
Hirsch, S.: Verhandl. der deutsch. Ges. für innere Med. 1932, S. 483.
Hultgren, C.: C. r. Soc. Biol. Paris, 95, II (1926).
Hunter, W.: Journ. of Pathol. and Bacteriol. Vol. III, 259 (1896).
Jordan: Chem. Technologie der Lösungsmittel.
Koelsch, Fr.: Handb. der Berufskrankheiten, Bd. 1 und 2.
Krüger, Elisabeth: Arch. Gewerbepathol. 1932, III, 798—807.
Lapique et *Vast:* Compt. rend. de l'Acad. des Soc. 128, 1244 (1899).
Lehmann, K. B. und *Flury, F.:* Toxikol. und Hyg. der techn. Lösungsmittel.
Leschke, E.: Die wichtigsten Vergiftungen.
Lipschitz: Zentralbl. für Gewerbehyg. und Unfallverhüt. Bd. 4, H. 1, 11—14.
Meißner: Arch. für exp. Pathol. und Pharmakol. 84, 181 (1918).
Meyer, A.: Z. Vitaminforsch. 6, 83—86, 1937.
Meyer, Selma und *Schneider, Alice:* Arch. Gewerbepathol. 1932, Bd. 2, 526 bis 557.
Mohr, L.: Deutsche Med. Wochenschr. Bd. 1, 73 (1902).
Müller, A.: Zeitschr. für Urologie 1931, Bd. 25, 411.
Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
Nahum und *Hoff:* Journ. of Pharmakol. 50, 336—345 (1934).
Oettel, H.: Arch. für exp. Pathol. 183, 649—678 (1936).
Panse und *Bender:* Monatsschrift für Psychiatrie und Neurol. 1932, Bd. 89, 249—259.
Pulford: California med. 1935, 361.
Rambousek: Condordia (Berl) 17, 448—453 (1910).
Reich, E.: Samml. von Vergiftungsfällen von Führer und Behrens, 1934, A 463.

Reschad Sami Garan: Arch. für exp. Pathol. 188, 150—154, 1938.
Robbers, H.: Samml. von Vergiftungsfällen von Fühner und Behrens, 1938, A 725.
Sack, Georg: Samml. von Vergiftungsfällen, 1939, B 98.
Schulze, W.: Samml. von Vergiftungsfällen von Fühner und Behrens, 1930, A 3
Schwarze: Gesundheitsing. 1932, Nr. 16.
Schweisheimer: Arbeiterschutz 1927, Nr. 2.
Smith: Journ. ind. Hyg. 1930, 13, 87.
— Journ. ind. Hyg. 10, 79, 80 (1928).
Stadelmann: Arch. für exp. Pathol. und Pharmakol. 14, 231, 423 (1881).
Stocke, Achilles: Zentralbl. Gewerbehyg. 1929, 355—359.
Stodtmeister: Deutsches Arch. klin. Med. 1938, 182, 459.
Thorner und *Schwoerer, P.:* Deutsches Arch. klin. Med. 1931, Bd. 171, 105.
Uthoff, W.: Über Benzolvergiftung in Bergwerksbetrieben. Inaug.-Diss. 1936.
Vigliani, E. C.: 8. Intern. Kongr. für Unfallmedizin und Berufskrankheiten in Frankfurt a. M. 1938.
Voll, Reinhardt: Samml. von Vergiftungsfällen von Fühner und Behrens, 1936, A 617.
Weidner, H.: Gasmaske 1938, 10, 120.
Weil, Emile: Bull. soc. med. Hop. Paris, III, 1932.
Winternitz und *Hirschfelder:* Journ. of exp. Med. 17, 660—662 (1913).
Wm-D. Mc. Nally: Industriel. med. 1938, 7, 295.
Woronow, A.: Virchow Arch. 1929, 271, 173—190.
Wurm, E.: Arch. Gewerbepathol. 1931, Bd. 2, 767—776.
Yant, Schrenk und *Patty:* Journ. ind. Hyg. 18, 349—356, 1936.
Zörnleib: Wiener med. Wochenschr. I, 365—370 (1906).

Lebenslauf

Ich, *Heinrich Cebulla*, bin am 20. 2. 1915 in Chorzow, Kreis Kattowitz, Oberschlesien, als Sohn des Polizeihauptwachtmeisters Franz Cebulla geboren. Vier Jahre lang besuchte ich dort die Volksschule und wurde dann Schüler der Städtischen Oberrealschule in Beuthen, Oberschlesien. Ostern 1935 bestand ich das Abitur. Nach Ableistung einer halbjährigen Arbeitsdienstzeit begann ich das medizinische Studium in Breslau. Dann studierte ich an den Universitäten in München und Berlin. Am 5. 3. 1938 legte ich das Physikum und am 10. 4. 1940 das medizinische Staatsexamen in München ab. Seit Kriegsbeginn diene ich im deutschen Heer.